



**« Une supplémentation en tryptophane pourrait-elle remplacer ou potentialiser l'effet des antidépresseurs dans le traitement de la dépression ? »**

Travail scientifique pour l'obtention du titre:

**Bachelor of Science**

Présenté par:

Philippon Charlotte

au Collège Ostéopathique Européen

18 décembre 2013

---

**Auteur:**

Philippon  
29-31, avenue des ternes 75017 Paris  
France  
philippon.charlotte@gmail.com

Collège Ostéopathique Européen  
Formation en ostéopathie  
Numéro de matricule : 7005735

**Déclaration sur l'honneur**

Je soussigné(e), certifie être l'auteur du travail présenté et que celui-ci n'a jamais fait l'objet d'aucune présentation. Les références sont identifiées et listées dans la bibliographie du mémoire.

Philippon Charlotte  
Cergy, le 17/12/2013

**Superviseur:**

.....

**Correcteur:**

.....

Cergy, le .....

Cergy, le .....

## Sommaire :

### **ABSTRACT**

*page 2*

### **DOSSIER CLINIQUE**

*pages 3 à 17*

#### **Introduction**

- I) Anamnèse.**
- II) Histoire de vie et des antécédents.**
- III) Histoire et prise en compte des maladies, symptômes et plaintes.**
- IV) Marqueurs de l'état de santé.**
- V) Examen clinique.**
- VI) Discussion.**
- VII) Critères de jugements.**

### **RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

*pages 18 à 30*

#### **Introduction**

- I) Dépression : Manifestation et mécanismes d'action.**
  - A) Qu'est ce que la dépression ?**
  - B) Quels sont les facteurs de cette pathologie ?**
  - C) Quels sont les neurotransmetteurs participant à la régulation de l'humeur ?**
  - D) Comment l'organisme se procure t-il le tryptophane nécessaire à la synthèse de la sérotonine ?**
  - E) Quelles sont les différentes classes d'anti-dépresseurs et leurs mécanismes d'action ?**
  - F) Comment imaginer que des substances psychotropes agissant sur le cerveau puissent être sans répercussions sur le psychisme et sur le corps ?**
  
- II) La supplémentation en tryptophane, pourrait-elle remplacer ou potentialiser l'effet des anxiolytiques dans le traitement de la dépression ?**
  - A) Pourquoi ne pas étudier plutôt l'impact d'une supplémentation en sérotonine ?**
  - B) Analyse de l'étude :**
    - 1) Expérience.**
    - 2) Résultats.**
    - 3) Interprétation.**
    - 4) Conclusion.**

### **CONCLUSION**

*page 31*

### **BIBLIOGRAPHIE**

*page 32*

### **ANNEXES**

*pages 33 à 34*

**« Une supplémentation en tryptophane pourrait-elle remplacer ou potentialiser l'effet des antidépresseurs dans le traitement de la dépression ? »**

**ABSTRACT :**

La dépression est une maladie psychique dont a souffert ou souffriront globalement 20 % des français. Cette maladie est caractérisée par un trouble d'humeur associé à une réduction de l'activité psychologique et physique. Ce trouble d'humeur est dû à une anomalie de sérotonine qui elle même est synthétisée à partir du tryptophane.

Je me suis plus particulièrement intéressée au traitement de la dépression. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS tel que la Fluoxétine et la Paroxétine sont des antidépresseurs couramment prescrits qui ont un mode d'action précis. Cependant ils ont de nombreux effets secondaires : nausées, palpitations, sueurs, troubles du sommeil.

Je me suis donc posée la question de savoir si une supplémentation en tryptophane, étant donné qu'il est le précurseur de la sérotonine, pourrait remplacer ou potentialiser l'effet des antidépresseurs dans le traitement de la dépression.

Des renseignements sur la dépression ainsi que sur la régulation de l'humeur de manière physiologique, puis de manière exogène via les ISRS ont été recueillis dans la littérature scientifique via Google et également avec la consultation de revues à la bibliothèque inter-universitaire de santé . Des études sur le sujet ont été choisies à l'aide de PubMed et de Google Scholar puis la lecture et la traduction de celles ci ont permis de choisir la plus pertinente pour répondre à la problématique posée.

Les différentes recherches effectuées ainsi que l'étude utilisée ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'une supplémentation en tryptophane pour potentialiser ou remplacer les antidépresseurs. Des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre dans quelles conditions une supplémentation en tryptophane pourrait avoir un effet potentialisateur de ces ISRS.

**Mots clés :**

**« dépression » « anxiété » « sérotonine » « tryptophane » « antidépresseurs »  
« ISRS » « supplémentation tryptophane »**

## DOSSIER CLINIQUE :

### I) Anamnèse :

Monsieur X est né le 1<sup>er</sup> juin 1989 à Limoges (Haute Vienne), il a 24 ans et il est droitier. Il pèse 75kg pour 1m81.

Il est originaire de Limoges (87) mais il a déménagé il y a 5 ans en région parisienne pour ses études. Il vit dans une résidence au 8<sup>e</sup> étage avec ascenseur.

Au niveau familial, il est célibataire. Il a une petite sœur de 22 ans avec qui il entretient de bonnes relations et ses parents sont divorcés depuis ses 21 ans. Il s'entend à merveille avec sa mère et a une relation particulièrement fusionnelle avec son père auquel il s'identifie beaucoup.

Sur le plan professionnel, Monsieur X est étudiant en Master 1 d'Informatique à la faculté des Sciences de Orsay (91). Il s'entend bien avec ses camarades. Résidant à Villejuif (94), il voyage quotidiennement en transport en commun près de 2h30 pour se rendre en cours. Il décrit ces trajets comme longs et épuisants. Le mercredi et le jeudi, il passe environ 8h par jour devant un écran d'ordinateur ce qui contribue à une fatigue d'autant plus importante.

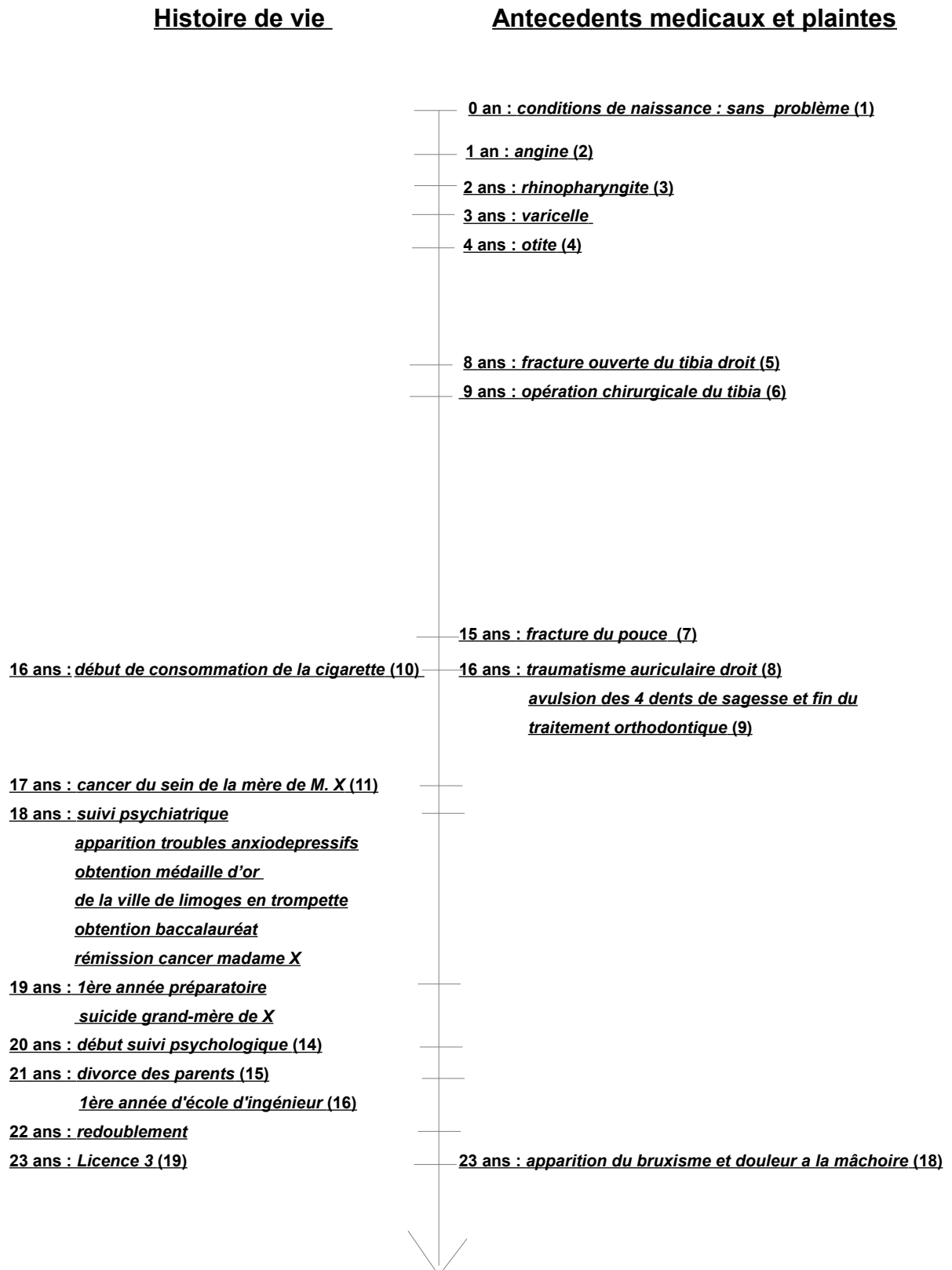
Monsieur X adore les sports de glisse : il pratique régulièrement du skate, il part au ski au moins une fois par an et aime surfer l'été. Il est joueur de trompette depuis l'âge de 6 ans ( à noter que ses parents sont eux même des professeurs de musique, le père enseigne la trompette et la mère la flûte traversière au Conservatoire). Il est un ancien étudiant au Conservatoire de Limoges où il a joué pendant plus de 12 ans.

Il a pratiqué du foot en club pendant toute sa scolarité.

Concernant les habitudes de vie de Monsieur X, il fume environ 10 cigarettes par jour, ne boit pas beaucoup d'alcool (occasionnellement quelques bières), et il mange équilibré.

## II) Histoire de vie et des antécédents :

### A) Ligne de vie :



## **B) Instruction de la ligne de vie :**

- La naissance a été provoquée au terme de 41 semaines de grossesse avec injection de syntocinon (ocytocine). Elle s'est effectuée sans difficulté par voie basse.
- A 1 an, angine érythémato pultacée (dite angine blanche) qui a nécessité un traitement antibiotique sous augmentin, de par sa persistance , au bout de 8 jours.
- A 2 ans, Monsieur X a souffert d'une petite rhinopharyngite bénigne.
- A 4 ans, le pédiatre diagnostique une otite due à une congestion de la trompe d'eustache au niveau de l'oreille moyenne.
- A 8 ans, Monsieur X est hospitalisé en chirurgie pédiatrique pour cause de fracture ouverte du tibia droit survenue lors d'un match de foot. Après une réduction et une opération sous anesthésie générale pour mettre en place une plaque avec des vis, il subit un traitement orthopédique sous forme de plâtre : 2mois plâtre jusqu'à la hanche, 2 mois plâtre au dessus du genou et 1 mois au dessous du genou. Pour se faire, il passe donc 2 mois en fauteuil roulant et 3 mois en béquilles. 2 mois de rééducation ont été prescrits au cours desquels il portait une protection anti-choc (coque rembourrée).
- Début du traitement orthodontique, port d'un faux palais. Monsieur X étant joueur de trompette il était impossible de porter des bagues car il voulait conserver la qualité de son son. Ce traitement avait pour seule visée l'esthétisme.
- A 9 ans, hospitalisation en chirurgie pédiatrique pour ablation du matériel de synthèse du tibia droit.

- A 15 ans, Monsieur X chute au ski et est plâtré pendant 1 mois suite à une fracture du pouce.
- A 16 ans, Monsieur X se fait piétiner l'auriculaire droit provoquant une petite fracture de la 2ème phalange qui est non résolue aujourd'hui pour cause de non port d'attelle prescrite.
- Suite au traitement orthodontique qui se termine, il subit une avulsion des 4 dents de sagesse sous anesthésie générale.
- C'est également à cet âge la que Monsieur X commence à fumer.
- A 17 ans, il est diagnostiqué un cancer du sein a sa mère, il est alors en première au lycée.
- A 18 ans, Monsieur X ne se souvient pas trop de cette période de vie si ce n'est par quelques flash (comme la vision de sa mère sur le canapé après une séance de chimiothérapie).  
 Cette période est très floue pour lui et il n'a pas envie de la faire remonter à la surface, elle est enfouie. Lors de l'évocation de ses souvenirs, Monsieur X était agité, il respirait plus vite, parlait également plus vite et sa voix s'est subitement « cassée ».  
 Il débute un suivi avec un pédopsychiatre qui lui prescrira de la Paroxétine (deroxat) qu'il prend toujours actuellement. Il souffre de troubles anxio-dépressifs, et décrit des angoisses avec sensation d'oppression de la poitrine.  
 Il obtient son baccalauréat scientifique mention bien et est diplômé de la médaille d'or de la ville de Limoges en trompette.
- A 19 ans, il entame une première année de Classe Préparatoire aux Grandes Écoles.  
 Cette année est marquée également par le suicide de sa grand-mère, qui est survenu inopinément.



- A 20 ans, il est en 2<sup>ème</sup> année de Classe Préparatoire Maths-Spé et entame un suivi psychologique avec un même thérapeute jusqu'à maintenant.
- A 21 ans, ses parents lui annoncent leur divorce. Le père de Monsieur X ayant rencontré une autre femme. Cet épisode l'a beaucoup marqué et il l'a mal vécu de par la surprise de cette rupture mais aussi de par le mal causé à toute la famille notamment à sa mère.
- Lors de ses 2 premières années d'ingénieur, il n'arrive plus à se lever pour aller en cours et souffre d'hypersomnie. Selon lui dormir lui permet d'aller mieux. Il souffre d'anhédonie et se replie sur lui même. Ses échecs scolaires le confortent dans son idée d'auto-dépréciation de lui même et ses angoisses perdurent.
- A 22 ans, il chute en skate sur son poignet droit. Cette entorse n'a pas été soignée par un traitement orthopédique, seulement en consultation ostéopathique et elle n'est pas résolue à ce jour. Il rechute régulièrement dessus et le moindre faux mouvement du poignet droit lui fait mal.
- A 23 ans, Monsieur X souffre de bruxisme la nuit lors de son sommeil, et se plaint de douleurs la journée à la mâchoire. Le bruxisme pourrait selon son médecin traitant être un effet indésirable de son traitement antidépresseur à savoir la Paroxétine.
- Monsieur X obtient sa Licence en Informatique, ce qui lui redonne confiance, d'une part en son avenir et d'autre part dans une notion d'estime de soi et d'auto-réalisation.

**Antécédents familiaux :**

- cancer du sein
- Alzheimer
- myopie

### III) Histoire et prise en compte des maladies, symptômes et plaintes :

#### A) Douleur auriculaire droit.

- **depuis** : 16 ans
- **cause** : traumatisme, Monsieur X s'est fait piétiné.
- **quand** : lors de la palpation de la 2<sup>ème</sup> phalange, pas à la mobilisation.
- **ou** : 2<sup>ème</sup> phalange de l'auriculaire droit
- **type** : raideur
- **irradiations** : aucune
- **signes associés** : bosse au niveau de l'articulation, amplitude de flexion restreinte.
  - **traitement ou consultation médicale** : le médecin avait recommandé le port d'une attelle mais Monsieur X ne s'en est jamais servie, aucune prise médicamenteuse.

#### B) Poignet droit.

- **depuis** : ses 22 ans
- **cause** : chute en skate
- **quand** : lorsque Monsieur X rechute dessus (il est droitier), ou lors d'un faux mouvement (ex : lors de sa dernière partie de babyfoot).
- **ou** : radio-ulnaire distale
- **fréquence** : chaque semaine
- **type** : raideur et parfois lancinante
- **irradiations** : non
- **signes associés** : parfois poignet enflé, raide.
- **position antalgique** : aucune
  - **traitement ou consultation médicale** : si vraiment mal, immobilisation avec bandage et application d'un gel voltarène anti-inflammatoire et antalgique. M X tient à signaler qu'il se rend fréquemment (3 fois par an) chez l'ostéopathe qui lui « remet en place » son poignet annulant ainsi sa douleur.

### **C) Troubles anxio-dépressifs.**

- **depuis** : 18 ans
- **quand** : toute situation inhabituelle, perte de repère ou changement favorise l'apparition de ces troubles.
- **comment** : oppression thoracique transpiration palpitation (auparavant hypersomnie anhedonie et autodépréciation de soi).
- **signes associés** : oppression thoracique transpiration palpitation (auparavant hypersomnie, anhédonie, auto-dépréciation de soi).
- **évolution** : de moins en moins
- **fréquence et durée** : variable en fonction de l'environnement
- **cause** : non identifiée à ce jour par les médecins et les psychologues.
  
- **traitement** : Paroxetine (deroxat) 20 mg 1/jour, consultation d'un psychologue toutes les semaines. A noter que si Monsieur X essaye de diminuer ou oublie de prendre son comprimé, il souffre alors de vertiges et de « décharges dans la tête » qui le rappellent à l'ordre. (Ce médicament sera décrit dans les marqueurs de l'état de santé au niveau des traitements en cours).

### **D) Douleur à la mâchoire :**

- **depuis** : 23 ans
- **quand** : toute la journée
- **cause** : bruxisme la nuit dans son sommeil
- **localisation** : au niveau des condyles mandibulaires et plus particulièrement le droit
- **durée** : douleur permanente
- **fréquence** : tous les jours
- **signes associés** : gêne à la mastication, et à la phonation
- **position antalgique** : aucune
  
- **traitement** : Valium (anxiolytique) prescrit par le médecin traitant mais Monsieur X ne l'a jamais pris car il considérait ce médicament inapproprié à sa douleur.

## **E) Maux de tête**

- **depuis** : 12 ans
- **quand** : en fin de journée
- **cause** : après une grosse journée de travail à être concentré sur l'ordinateur pendant plus de 8h
- **localisation** : derrière les yeux
- **durée** : les maux de tête disparaissent généralement après une prise médicamenteuse d'un antalgique environ 15 min après
- **fréquence** : 1 à 2 fois par mois
- **signes associés** : phono-photophobie
- **position antalgique** : le calme, le noir et le repos atténuent ces maux
  
- **traitement** : 1 doliprane 1000mg

## **IV) Marqueurs de l'état de santé :**

### **A) Sphère buccale :**

Actuellement Monsieur X se plaint de douleurs à la mâchoire et de gêne à la phonation et à la mastication. Il a constaté qu'il grinçait des dents la nuit.

### **B) Sphère ophtalmologique :**

Myopie de -3,5 à chaque œil et port de lunettes dont il ne peut se séparer. Visite chez l'ophtalmologue 1 fois par an.

### **C) Sphère ORL :**

Monsieur X ne souffre pas d'allergies si ce n'est une légère rhinorrhée au printemps.

### **D) Sphère digestive :**

Pas de souci actuellement. Parfois nausées au lever le matin, il pense que c'est parce qu'il remange le soir avant de se coucher.

### **E) Sphère respiratoire :**

Légère toux au lever et quelques fois essoufflé à l'effort. Il pense que c'est parce qu'il fume trop (10 cigarettes par jour).

### **F) Sphère cardiaque :**

M. X se plaint de palpitations lors de ses angoisses avec une oppression thoracique et une hyper-sudation.

### **G) Sphère vasculaire et endocrinienne :**

Rien à signaler (pas de diabète, ni cholestérol, ni hypertension ...)

### **H) Sphère urinaire et génitale :**

Pas de plainte

### **I) Sommeil :**

Le sommeil est altéré par le bruxisme de Monsieur X. Parfois, il transpire beaucoup mais il ne sait pas pourquoi, parfois il ne transpire pas. Il aime bien se coucher tard et se lever tard quand il le peut.

### **J) Maux de tête :**

Ils ne sont pas fréquents (1 à 2 fois par mois), souvent après une grosse journée de travail comme le mercredi ou le jeudi lorsqu'il passe 8h sur les ordinateurs.

### **K) État général :**

Fatigué à cause des transports, du rythme scolaire et de ses angoisses.

### **L) Traitement en cours :(9)**

Paroxétine (deroxat) 1 comprimé par jour, le soir avant de se coucher.

**Paroxétine Sandoz** est destiné aux adultes souffrant de dépression et/ou de troubles anxieux . Ce médicament appartient à la classe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le mécanisme d'action de Paroxétine Sandoz et des autres ISRS n'est pas complètement connu mais il augmenterait le taux de sérotonine dans le cerveau.

***Effets indésirables :***

1. Idées suicidaires au début du traitement car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais seulement après 2 semaines ou plus de traitement. Le risque est majoré chez les jeunes de moins de 18 ans (c'est pourquoi la Paroxétine ne doit habituellement pas être utilisée chez les moins de 18 ans).
2. Syndrome sérotoninergique : les symptômes peuvent inclure une sensation d'agitation, de confusion, une transpiration excessive, des tremblements, des frissons, des hallucinations, des myoclonies (secousse brusque des muscles) ou des battements rapides du cœur.
3. Très fréquemment, la prise de ce médicament peut engendrer :
  - des nausées
  - hypercholestérolémie
  - manque d'appétit
  - troubles du sommeil : insomnie ou somnolence
  - rêves anormaux (y compris cauchemars)
  - sensations de vertiges ou de tremblements
  - maux de tête
  - difficultés à se concentrer
  - agitation
  - bouche sèche
  - bâillements
  - sueurs
  - vomissements
  - accélération des battements du cœur

Sur la notice du médicament, il est recommandé de prendre le comprimé lors du petit-déjeuner pour réduire le risque de survenue des nausées.

*Il existe également des symptômes s'il y a un arrêt (volontaire ou non) de la Paroxétine :*

**Fréquemment :**

Vertiges, sensations de décharges électriques dans la tête, bourdonnement dans les oreilles, troubles du sommeil, anxiété, maux de tête.

**Ce médicament est déconseillé :**

Lors de la grossesse, de l'allaitement, si problème de fertilité . Ne pas prendre de boissons alcoolisées lors du traitement.

**Informations supplémentaires :**

La substance active est la Paroxétine base à 20mg, sous forme de chlorhydrate de Paroxétine anhydre pour un comprimé pelliculé sécable. Les autres composants sont : mannitol, cellulose microcristalline, copovidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. Concernant le pelliculage : hypromellose talc et dioxyde de titane (E171).



## **V) Examen clinique :**

### **- Général :**

Pas d'altération de l'état général, pas de fièvre, la palpation de l'abdomen est normale. Pas d'altération des pouls.

On ne retrouve pas de points douloureux exquis.

### **- Poignet/Main droite :**

Pas de problème au niveau de la sensibilité et de la motricité de la main et des doigts. Pas de douleur à la mobilisation active et passive ou à la palpation.

Pas de signe d'inflammation (œdème, rougeur, chaleur).

Test de Phalen négatif, test de Tinel négatif (pas d'atteinte du nerf ulnaire), test de Finkelstein négatif, test de compression du canal carpien négatif.

### **- Mâchoire :**

Pas de troubles de la sensibilité ni de la motricité. A noter cependant une restriction d'amplitude au niveau de l'ouverture de la bouche (2 doigts d'épaisseur)

Pas de douleur à la mobilisation active et passive, mais douleur au niveau de l'ATM droite à la palpation. Pas de rougeur, pas de chaleur et ce n'est pas gonflé.

### **Troubles anxio-dépressifs :**

- Inspection : pas de turgescence jugulaire, ni de varices sur les membres inférieurs

La mobilisation active et passive du thorax est non douloureuse

- Palpation : pas d'altération des pouls

Pas d'arythmie, fréquence cardiaque régulière

Pas d'œdème des membres inférieurs

Signe de Homans négatif

- Percussion : pas d'ascite

## VI) Discussion :

Monsieur X ne présente pas de signes d'altération de son état général, et l'examen clinique général confirme qu'il n'y a pas de signes de gravités.

L'aspect du poignet est normal (pas de rougeur, pas d'œdème, pas de chaleur) et l'examen clinique ne montre pas de contre indications. Il en est de même pour son auriculaire droit.

Le bilan clinique de la mâchoire ne nous montre pas d'altération de la sensibilité et de la motricité malgré une amplitude articulaire restreinte ; aucun signe de gravité à savoir pas d'inflammation, ni de points douloureux exquis, ni de traumatisme récent.

L'investigation de la sphère cardiovasculaire a montré une fréquence cardiaque régulière avec une absence d'arythmie, une absence d'atteinte du système vasculaire (pas d'œdème des membres inférieurs, pas de douleur).

Cependant Monsieur X présente de réels symptômes tel que : les nausées, troubles du sommeil, les sueurs et les palpitations et il nous est impossible de savoir si ces symptômes sont réellement intrinsèques au patient ou s'ils sont dû aux effets secondaires de la paroxétine.

Monsieur X bénéficie d'une prise en charge pluridisciplinaire par son médecin traitant et son psychologue.

Il n'y a donc aucune contre indication à la prise en charge de Monsieur X.

Cependant, étant donné qu'il souffre de ces troubles, il sera manipulé avec précaution et on déconseillera fortement d'appliquer des techniques structurelles.

L'ostéopathe aura une approche physique sur le patient mais il pourrait obtenir également des résultats sur le psychisme du sujet : en soulageant des tensions musculaires, en levant des restrictions, en rendant le corps plus souple et plus mobile, en réduisant les douleurs.

Un traitement ostéopathique pourra être bénéfique pour le patient car s'il se sent mieux dans son corps, cela contribuera également à avoir une meilleure image de lui-même.

## VII) Critères de jugements :

**Auriculaire droit :** EVA 1



**Poignet droit :** EVA 5



**Troubles anxio-dépressifs :** EVA 6



**Mâchoire :** EVA 5



**Maux de tête :** EVA 4



# RECHERCHE DOCUMENTAIRE

## INTRODUCTION :

La dépression est une maladie psychique dont a souffert ou souffriront globalement 20 % des français (selon une enquête de l'INPES). Près d'1 Français sur 5 consomme des antidépresseurs chaque année, ce qui place la France au 2<sup>ème</sup> rang des pays européens consommateurs d'anxiolytiques. Devant l'impact de cette maladie, nous étudierons dans une première partie ce qu'est réellement la dépression, comment se manifeste cette maladie biologiquement et quels sont les mécanismes d'action des antidépresseurs, puis dans une deuxième partie nous répondrons à la problématique suivante : est ce qu'une supplémentation en tryptophane pourrait remplacer ou potentialiser l'effet des antidépresseurs dans le traitement de la dépression ?

## I) Dépression : Manifestation et mécanismes d'action.

### A) Qu'est que la dépression ? (6)(7)(8)

La dépression (du latin « depressio » qui signifie enfoncement), est une maladie psychiatrique caractérisée par un trouble d'humeur associé à une réduction de l'activité psychologique et physique.

Il ne faut pas confondre la dépression avec une simple déprime, plus populaire, qui signifie simplement un petit passage à vide et une tristesse éphémère. La dépression elle, s'installe dans le temps (supérieur à 2 semaines), et provoque une réelle gêne dans la vie quotidienne. Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), la dépression est une des trois maladies qui altèrent le plus la qualité de vie. Cette pathologie touche deux fois plus les femmes que les hommes.

Parmi les symptômes de la dépression on retrouve une profonde souffrance accompagnée de tristesse, une hypersensibilité émotionnelle, une anhédonie (incapacité à éprouver du plaisir lors des situations qui plaisaient avant), un repli sur

soi-même, une autodépréciation (basse estime de soi) ainsi qu'un ralentissement physique et psychologique (d'où l'étymologie d'enfoncement). Le sujet peut parfois avoir des idées noires et penser au suicide. La maladie est souvent accompagnée de troubles anxieux et d'insomnie. Ces troubles sont diagnostiqués par le psychiatre qui se base sur le ressenti personnel du patient, le comportement perçu par son entourage et le résultat d'examens psychologiques.

Parmi ceux-ci, l'échelle de HDRS (échelle de dépression de Hamilton) et de MADRS (Montgomery Asberg d'évaluation de la dépression). Ces échelles permettent d'évaluer le suivi et l'évolution de cette pathologie ainsi que la mesure des changements apportés au traitement de la dépression.

La dépression ralentit la personne dans ses activités quotidiennes, nécessaires pour vivre (se laver s'habiller, se faire à manger, exercer son métier). La personne se voit diminuée et risque de se déprécier davantage.

Il y également un impact sur les relations interpersonnelles, l'état dépressif entraîne un repli sur soi et une isolation (la personne n'a plus envie d'effectuer les activités qui lui apportaient du plaisir auparavant et qui la sociabilisaient).

Dans la vie de couple, outre la baisse du désir sexuel qui peut endommager la relation, la personne déprimée peut se sentir incomprise (l'autre ne comprenant pas pourquoi son conjoint ou sa conjointe est dans l'incapacité de faire face à ses difficultés). En cas extrême, la dépression peut conduire au suicide du sujet.

## **B) Quels sont les étiologies de cette pathologie ?**

On distingue habituellement les « facteurs » biologiques, psychologiques et environnementaux (liés à l'environnement social ou familial). Certains de ces facteurs interviennent en amont de la dépression, on parle alors de facteurs à risque. Par exemple, le fait d'avoir des parents qui ont souffert de dépression augmenterait le risque d'être touché par la maladie. De même, le fait de vivre des événements traumatisants ou des conflits parentaux importants pendant la petite enfance serait associé à un risque accru de dépression dans la suite de l'existence.

La survenue des symptômes de la dépression est liée à une perturbation du fonctionnement cérébral. C'est bien le fonctionnement du cerveau qui est atteint, non sa structure ce qui explique que cette maladie soit réversible.

Ce dysfonctionnement du cerveau se traduit notamment par des anomalies dans la fabrication, la transmission et la régulation de certaines substances

chimiques : les neuromédiateurs (également appelés neurotransmetteurs).

La correction et la restauration du bon fonctionnement des neuromédiateurs est indispensable. C'est la principale fonction des médicaments antidépresseurs. A noter que la psychothérapie permet elle aussi ce type d'amélioration biologique (si le dérèglement initial est modéré). Nous étudierons plus tard le fonctionnement chimique des antidépresseurs.

### C) Quels sont les neurotransmetteurs participant à la régulation de l'humeur ? (3) (10)

Un neurotransmetteur (ou neuromédiateur), est une substance chimique secrétée par les cellules nerveuses afin de faciliter le transfert des messages nerveux d'un nerf à un autre ou d'un nerf vers un organe ou un muscle. L'influx nerveux est transmis par l'intermédiaire des synapses qui constituent la zone où deux cellules nerveuses sont en contact et peuvent interagir. Chaque neurotransmetteur a une ou des fonctions précises et est libéré dans des circonstances spécifiques dans des parties elles encore spécifiques du système nerveux.

Les neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur sont :

- la sérotonine (que nous étudierons bien plus précisément que les autres)
- la noradrénaline
- la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant aux catécholamines (composé organique composé de tyrosine et jouant le rôle à la fois de neurotransmetteur et d'hormone). Son précurseur est la tyrosine et elle est elle même le précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Elle participe au contrôle du mouvement et de la posture, ce qui explique qu'une hypodopaminergie est responsable de la maladie de Parkinson (maladie caractérisée par le tremblement). Elle participe aussi à la régulation de l'humeur et joue un rôle dans le renforcement positif et dans la dépendance (notion de système de récompense).

La noradrénaline appartient aux catécholamines comme la dopamine et l'adrénaline. Ce neurotransmetteur est impliqué dans l'attention, le rêve, le sommeil, l'apprentissage et les émotions. Elle joue un rôle dans les troubles de l'humeur tel que la maniaque-dépression (alternance de sentiments exacerbés de joie et de tristesse par exemple).

La sérotonine, dite hormone de la sérénité, participe aux fonctions : d'homéostasie (régulation de la température), de sommeil, d'humeur et de la douleur et de l'appétit. Un déséquilibre de sécrétion de sérotonine pourrait provoquer des comportements impulsifs voir agressifs, un suicide ou une dépression.

La sérotonine dite également 5htp (hydroxy-tryptophane), a pour précurseur le tryptophane en lui même qui est un des 9 acides aminés essentiels à l'organisme (car il ne peut pas être synthétisé par le corps).

Le tryptophane sous l'action de l'enzyme tryptophane hydroxylase est transformé en 5HTP 5 hydroxytryptophane. Sous l'action de la 5HTP decarboxylase, le 5HTP se transforme en 5HT c'est à dire la sérotonine.

**Biosynthèse de la sérotonine et de la mélatonine (se reporter au schéma (1) situé en annexe) : (1) (5)**

La sérotonine est alors stockée dans la glande pinéale (ou épiphyse située à proximité de l'hypothalamus) au fur et à mesure de sa synthèse.

La sérotonine ou 5 hydroxytryptamine, peut ensuite être transformée en N acétyl5hydroxytryptophane (par la 5HT N acétylase ) qui sera ensuite transformée en mélatonine grâce à l'hydroxyindole o-méthyltransférase.

La mélatonine, directement dépendante ainsi de la sérotonine, a un impact sur l'humeur de par son rôle favorisant le sommeil.

## D) Comment l'organisme se procure t-il le tryptophane nécessaire à la synthèse de sérotonine ?

L'organisme étant incapable de synthétiser le tryptophane, il provient essentiellement d'une voie exogène à savoir notre alimentation ou en complément alimentaire.

Les aliments riches en tryptophane sont : le riz complet , les produits laitiers, la viande, les arachides, les protéines de soja, les œufs ,le poisson, le chocolat, la banane, les amandes , les noix de cajou, et la levure de bière .

On comprend alors comment l'alimentation influe sur la sécrétion de sérotonine et donc sur notre humeur. (ne nous privons donc pas de chocolat !)

## E) Quels sont les différentes classes d'antidépresseurs et leur mécanisme d'action? (2) (4)

Les antidépresseurs constituent une famille hétérogène de médicaments psychotropes, ils ont une activité thymoanaleptique c'est à dire qu'ils sont aptes à corriger l'humeur dépressive.

Il existe :

- les inhibiteurs de la recapture des monoamines de la sérotonine et de la noradrénaline.
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Concernant les 1ers médicaments cités précédemment, ils ont pour cible et inhibent les transporteurs pré-synaptiques de la sérotonine et de la noradrénaline ainsi que les protéines qui permettent la recapture de ces neurotransmetteurs.

Dans cette catégorie de médicaments, il en existe 2 types différents :

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).



Les ISRS tels que (paroxétine (deroxat), fluvoxamine, fluoxétine (prozac), citalopram etc), forment une classe caractérisée par la sélectivité d'inhibition du transporteur de la sérotonine par rapport au transporteur de la noradrénaline. Ces composés inhibent spécifiquement ces protéines de transport et n'ont que peu d'affinités pour les récepteurs des neurotransmetteurs. La sérotonine va rester plus longtemps dans l'espace synaptique, augmentant sa probabilité d'être reconnue par le neurone récepteur, et majorant ainsi la stimulation de ce neurone. Ce sont les effets de cette classe d'antidépresseur que nous comparerons avec la supplémentation de tryptophane concomitante ou non.

**Se reporter au schéma (2) annexe:**  
**montrant l'effet de la sérotonine dans la fente synaptique chez la personne non dépressive, dépressive non traitée et dépressive traitée avec ISRS (extrait de l'internaute sciences ) situé dans l'annexe.**

Chez la personne saine, la sérotonine (en violet sur le schéma) contenue dans des vésicules est libérée dans la fente synaptique et captée grâce aux récepteurs du post-neurone ce qui permet la transmission du message nerveux.

Chez la personne dépressive, la sérotonine est également libérée dans la fente synaptique mais n'est pas captée par les récepteurs du post-neurone et est ensuite recapturée par les transporteurs du neurone sérotoninergique.

Chez la personne dépressive sous ISRS, la sérotonine est libérée dans la fente synaptique, les transporteurs sont inhibés ne permettant pas la recapture de la sérotonine et majorant ainsi la reconnaissance du post-neurone permettant ainsi sa stimulation.

A noter pour une meilleure compréhension que les IRSN, (milnacipram, venlafaxine), ont également peu d'affinité pour les récepteurs des neurotransmetteurs mais inhibent à la fois les transporteurs pour la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Concernant les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les IMAO, ils ont pour cible et inhibent la monoamine oxydase, qui métabolise les monoamines.

## F) Comment imaginer que des substances psychotropes agissant sur le cerveau puissent être sans répercussion sur le psychisme et sur le corps ? (9)

Les effets indésirables des antidépresseurs sont nombreux. Parmi eux, le risque suicidaire est majoré les 2 premières semaines du début du traitement et le risque est notamment accru chez les moins de 18 ans. Le risque serait dû à la levée du ralentissement psychomoteur et donc à l'activation du patient dépressif, qui précéderait l'amélioration de son humeur.

Le patient retrouverait juste assez d'énergie pour mettre en acte ses idées suicidaires.

Parmi les inconvénients principaux, les nausées sont très fréquentes, les troubles sexuels, les troubles du sommeil... Beaucoup d'effets indésirables qui doivent susciter une réflexion sérieuse sur les bienfaits de cette prise médicamenteuse. Notons que sur le long terme il pourrait y avoir également un risque d'addiction à cette « pilule du bonheur » ou bien une dégradation des cellules cérébrales.

*Toutes ces considérations nous emmènent à nous interroger dans une deuxième partie sur la supplémentation en tryptophane :*

## II) La supplémentation en tryptophane, pourrait-elle remplacer ou potentialiser l'effet des anxiolytiques dans le traitement de la dépression ?

(3) La quantité de tryptophane ingérée quotidiennement est de l'ordre de 0,5 à 1g et l'apport minimum requis selon le site pharmacorama serait de 200mg/jour. Une petite quantité seulement sera transformée en sérotonine.

## A) Pourquoi ne pas étudier plutôt l'impact d'une supplémentation en sérotonine ? (4)

Une supplémentation en sérotonine n'aurait aucun effet sur l'humeur car elle ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique (de la circulation sanguine au cerveau).

Le rôle de cette dernière est d'empêcher les toxines et même des quantités excessives de nutriments, de pénétrer dans le cerveau. Même pour des nutriments essentiels, le passage se révèle parfois très difficile.

Le tryptophane (son précurseur), peut traverser la barrière hémato-encéphalique par des molécules de transport. Il doit partager ses transporteurs avec 5 autres acides aminés : tyrosine, phénylalanine, la valine, l'isoleucine et la leucine. S'il y a un excès ou une insuffisance de valine par exemple, le passage du tryptophane sera inhibé (du fait de la compétition entre acides aminés pour traverser la barrière).

Par ailleurs, selon les aliments, le tryptophane n'est pas toujours bien absorbé ni utilisé au niveau cérébral. Le cerveau reçoit généralement moins de 1 % du tryptophane ingéré.

Donc l'hypothèse serait qu'étant donné que le tryptophane peut passer la barrière hémato-encéphalique, et qu'il est le précurseur de la sérotonine, est ce qu'une supplémentation de cet acide aminé pourrait aboutir à une augmentation de libération de sérotonine qui jouerait un rôle dans l'humeur pouvant ainsi modifier les troubles dépressifs.

## B) Analyse de l'étude :

Une étude parue en 2011 dans le journal scientifique Elsevier, a expérimenté « les effets d'une administration chronique de tryptophane avec ou sans fluoxétine concomitante dans les comportements liés à la dépression et à l'anxiété chez des rats adultes ».

Rappelons que la fluoxétine, plus connue sous le nom de Prozac, est un antidépresseur de la classe des ISRS (décrite précédemment).

Les chercheurs ont « investigué les effets de l'administration chronique de tryptophane avec ou sans fluoxétine concomitante sur des adultes rats ayant des comportements de dépression et d'anxiété ».

### **1) Expérience :**

Les rats étaient bien entendu dans des conditions standards à savoir : température ambiante 22°C, un cycle de lumière de 12h (12h de jour 12h de nuit), ils étaient 4 par cage et disposaient de nourriture et d'eau à volonté .

La moitié des rats a été traité 1 fois par jour avec une injection de tryptophane ou avec une injection concomitante saline (de NaCl) ou avec une injection concomitante de fluoxétine .

L'autre moitié , a eu une administration de tryptophane , seul, quotidienne.

L'étude et le traitement ont été réalisés pendant 42 jours .

Le comportement des rats a été évalué selon 2 épreuves :

- le FST , qui consiste à mettre un rat dans une cage d'eau
- le EPM , qui consiste à placer le rat dans un labyrinthe

Dans la première épreuve, le comportement du rat était soit de rester immobile (ce qui quantifiait qu'il était dépressif car il ne cherchait pas de solution, preuve de son ralentissement psychique ), soit de grimper ou soit de nager ( ce qui était significatif d'une bonne santé mentale et d'une absence d'anxiété ) .

Dans la deuxième épreuve , les rats ont été placés au centre du labyrinthe et les scientifiques ont évalué le temps passé des rats devant les poignées ouvertes , devant les poignées fermées ainsi que dans la pièce centrale .

## **2) Résultats :**

### **Concernant le FST :**

Les rats sous influence de fluoxétine passent moins de temps immobiles et nagent plus.

Les rats sous tryptophane passent plus de temps immobiles et nagent moins .

Au niveau du couplage tryptophane-fluoxétine, les rats nagent moins que lorsqu'ils sont que sous influence de fluoxétine.

Concernant la propension à grimper, les rats sous tryptophane ne passent pratiquement pas leur temps à escalader tandis que les rats sous fluoxétine n'ont pas de changement de comportement significatif. Les rats soumis au tryptophane et à la fluoxétine ont également une baisse significative du temps passé à grimper.

### **Concernant l'EPM :**

La fluoxétine diminue le temps passé devant les portes ouvertes tandis que le tryptophane n'a pas d'effet.

Le temps passé devant les portes fermées est augmenté pour les rats sous influence de fluoxétine. Les rats soumis au tryptophane n'ont pas eu un comportement significatif, le temps passé devant les portes fermées est environ égal aux rats soumis à la solution saline (NaCl).

La fluoxétine a diminué le temps passé dans la pièce principale du labyrinthe, tandis que le tryptophane n'a pas eu d'effet, une fois de plus.

### **Concernant l'interaction tryptophane/fluoxétine :**

Les effets principaux de cette étude ont montré que la « fluoxétine provoque une augmentation de 20 % dans le liquide céphalorachidien du niveau de tryptophane après 4h d'administration sous-cutanée de fluoxétine avec tryptophane concomitant ». Ils ont comparé aussi le niveau de tryptophane après injection de Solution saline, et le niveau de tryptophane dans le LCR n'a pas augmenté.

### **3) Interprétation des résultats de l'étude :**

Après avoir analysé les résultats des tests comportementaux auxquels ont été soumis les rats, on peut affirmer que :

#### **Pour le FST ou test de natation :**

- Le tryptophane a augmenté les comportements liés à la dépression notamment : augmentation du temps d'immobilité, diminution du comportement d'escalade, ce qui montre la tendance d'une diminution accrue du temps passé à nager dans leurs boîtes.
- La fluoxétine seule, elle a augmenté le temps passé à nager et diminué le temps d'immobilité.

#### **Pour le labyrinthe ou test EPM :**

- Le tryptophane n'a pas eu d'influence sur les comportements anxieux des rats alors que la fluoxétine a montré un effet anxiolytique.
- Selon les données de cette étude, l'administration concomitante de fluoxétine et de tryptophane chez les rats adultes n'ont pas amélioré l'effet de la fluoxétine dans les comportements liés à la dépression. Il y avait une tendance à l'interaction entre le tryptophane et la fluoxétine dans les comportements immobiles ce qui pourrait suggérer une perte d'efficacité de la fluoxétine et pourrait être associé à une diminution du niveau de tryptophane dans le liquide céphalorachidien .  
Concernant les effets anxiogènes, il n'y a pas eu de changement significatif du fait de l'interaction du tryptophane et de la fluoxétine .

La fluoxétine à elle seule, a montré une diminution des comportements dépressifs et anxieux.

#### **4) Conclusion de cette étude :**

Les effets antidépresseurs et anxiolytique de la fluoxétine ont été vérifiés.

Le tryptophane n'a pas eu d'effet sur les comportements anxieux tandis qu'il a augmenté les troubles dépressifs chez les rats.

La potentialisation de l'effet de la fluoxétine par l'injection de tryptophane concomitant n'a pas été montrée .

#### **Discussion :**

Cette étude a été réalisée dans des conditions standards : 22°C, un cycle de lumière respectant leurs conditions de vie (12h de lumière et 12h de nuit ) ...

Cependant cette étude a été réalisée sur 67 rats, qui sont tous des mâles. Étant donné que la dépression touche deux fois plus les femmes que les hommes, peut être aurait-il été intéressant d'investiguer les effets de la fluoxétine et du tryptophane chez des rates, et de comparer les deux, puisque différence il y a.

De plus, les rats, durant cette étude, ont bénéficié d'une cage avec nourriture et alimentation à volonté. Or d'après certaines études, le tryptophane n'aurait aucun effet sans restriction du régime alimentaire.

NB : le tryptophane ne doit pas non plus être administré en quantité trop importante, car un excès de cet acide aminé essentiel pourrait être délétère pour le cerveau, des convulsions et des apoptoses de cellules cérébrales auraient été observées.

L'étude a été réalisée pendant une quarantaine de jours. Or, il est reconnu que le début des effets thérapeutiques des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) nécessite une administration des produits pendant plusieurs semaines voir plusieurs mois. Rappelons les effets suicidaires produits dans les débuts de ces traitements aux ISRS décrits précédemment.

Il est difficile de faire des conclusions fermes sur la recherche de l'utilité des précurseurs de neurotransmetteurs dans le traitement de la dépression. En effet, il y aurait une évidence biologique, que la supplémentation en tryptophane pourrait avoir une valeur thérapeutique, contenu du fait qu'il peut passer la barrière hémato-encéphalique, et qu'il augmenterait le taux de sérotonine, qui est elle même responsable de l'humeur.

Tous les mécanismes biologiques de la nature des systèmes des neurotransmetteurs sont complexes et ils ne sont certainement pas tous connus actuellement .

Une autre dimension n'a pas été pris en compte dans l'étude.

Les rats utilisés souffraient de troubles dépressifs et anxieux.

Cependant, les troubles dépressifs peuvent être de différentes gravités en fonction de l'intensité des humeurs, de la durée des troubles, et des autres symptômes associés (perte d'appétit, perte d'intérêt, sommeil perturbé ...)

Il serait intéressant d'étudier les troubles dépressifs sur différentes échelle de gravité : basse, moyenne ou modéré, et haute, et de voir les effets du tryptophane et d'un antidépresseur concomitant ou non.

Les auteurs de cette étude citent une autre étude parue en 2000 dont les données auraient montré qu'un prétraitement avec du tryptophane aurait conféré une réponse au test de natation chez deux races différentes de souris insensibles au citalopram, et qu'une administration de tryptophane après un traitement à la fluoxétine augmenterait le niveau de sérotonine.

Il aurait été intéressant d'étudier le comportement des rats avec un prétraitement et/ou un post-traitement en tryptophane.



## **CONCLUSION :**

Cette étude ne nous a pas permis de prouver l'efficacité du tryptophane, ni dans le traitement de la dépression, ni en tant que potentialisateur de l'effet antidépresseur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Elle a par contre vérifié l'effet des ISRS dans les comportements dépressifs et anxieux.

La supplémentation du tryptophane devrait être réétudiée mais de façon non concomitante à l'ISRS.

D'autres études sont nécessaires pour comprendre d'une part comment potentialiser l'effet des antidépresseurs, et d'autre part comprendre si le tryptophane pourrait remplacer ces pilules du bonheur.

Selon mes recherches et l'investigation de toutes ces données je reste cependant sceptique quand au remplacement des antidépresseurs par le tryptophane.

Les ISRS ont un effet certes bénéfique pour traiter les troubles comportementaux liés à la dépression. Mais il y a une réelle prise de conscience mondiale aujourd'hui, sur la grande portée des effets secondaires de ces ISRS, qui n'améliorent au final par forcément la qualité de vie du consommateur (nausées, transpiration excessive, idées suicidaires, prise de poids, troubles sexuels... qui peuvent à long terme être important dans le bien-être du malade).

Il faut bien se rendre compte que comme tout médicament à petite dose et à court terme il peut avoir un effet thérapeutique mais à long terme et à dose plus importante il peut avoir un rôle de poison.

## **Bibliographie :**

### **- Livres :**

- Biochimie de Harper édition de Boeck, écrits par Murray Robert K. Murray, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Victor W. Rodwell, Anthony Weil (1)

- Précis de psychopharmacologie médicale édition Sauramps écrits par Pierre Petit (2)

### **- Sites internet :**

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php> (3)

[http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i\\_08/i\\_08\\_m/i\\_08\\_m\\_dep/i\\_08\\_m\\_dep\\_isrs.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_dep/i_08_m_dep_isrs.html) (4)

<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/serotonine> (5)

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/gm\\_ald23\\_troubles\\_depressifs\\_webavril2009.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/gm_ald23_troubles_depressifs_webavril2009.pdf) (6)

<http://www.echelles-psychiatrie.com/echelle-madrs.php> (7)

<http://www.echelles-psychiatrie.com/echelle-hdrs.php> (8)

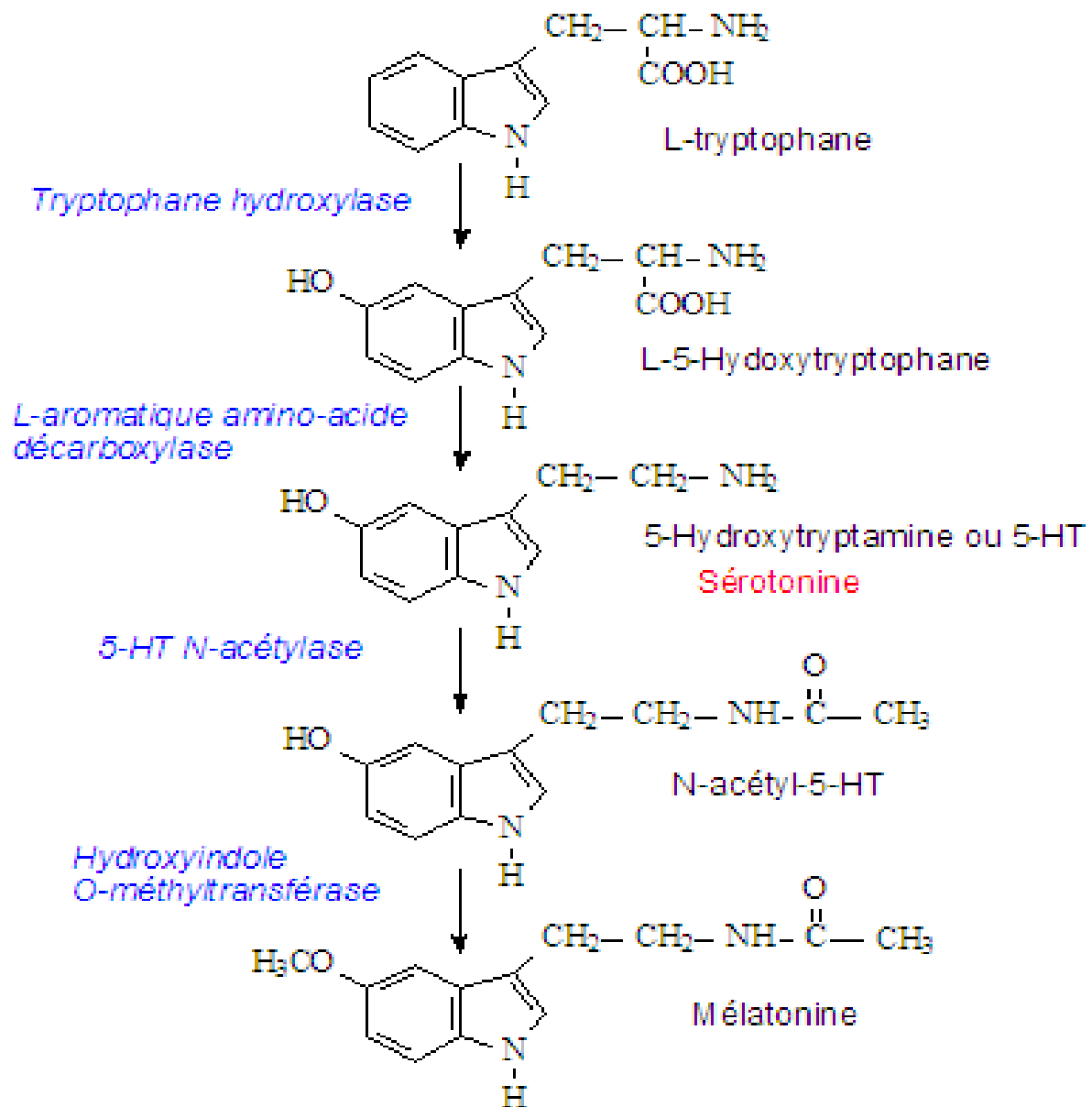
### **- Autres :**

Notice du médicament paroxétine Sandoz (9)

Cours de psychopharmacologie du professeur Quemoun (10)

L'étude citée dans la 2<sup>ème</sup> partie provient du journal scientifique Elsevier parue en 2011 et écrite par : Fernanda Hansena,\*, Diogo Losch de Oliveiraa, Francieli Ubirajara Índia Amaralb, Fabiana Salvatori Guedesb, Tainá July Schneiderb, Ana Cláudia Tumelerob, Gisele Hansela, Kelen Heinrich Schmidtb, Ana Cristina V. Varrone Giacominiib, Felipe Vasconcelos Torresa

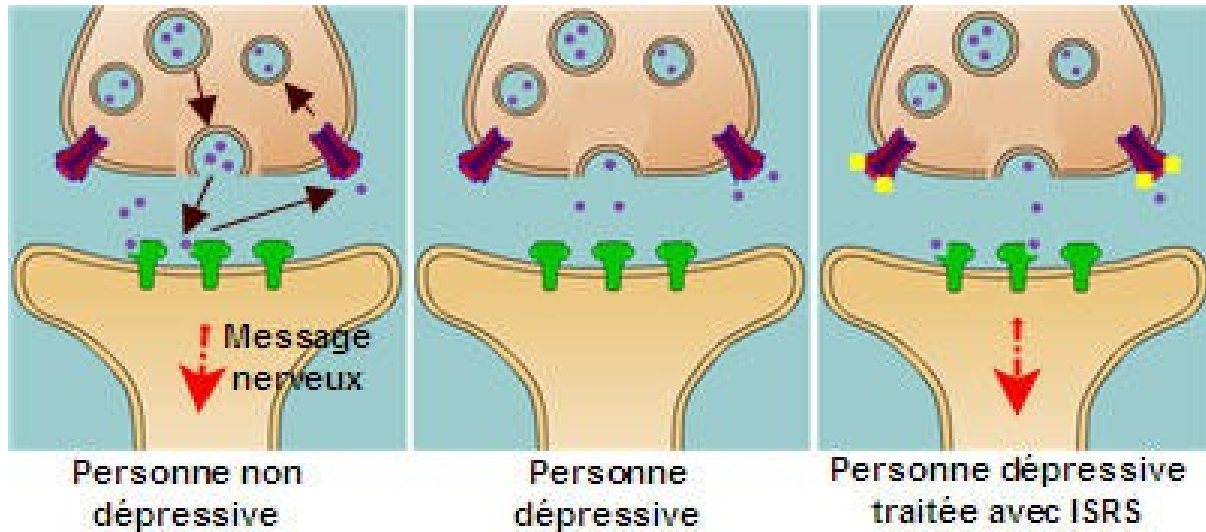
**Annexes :**



**Schéma (1) :**

**Biosynthèse de la sérotonine et de la mélatonine**

**(issu du site internet pharmacorama)**



**Schéma (2) :**

**Montrant l'effet de la sérotonine dans la fente synaptique chez la personne non dépressive, dépressive non traitée et dépressive traitée avec ISRS (extrait de l'internaute sciences)**



## Effects of chronic administration of tryptophan with or without concomitant fluoxetine in depression-related and anxiety-like behaviors on adult rat

Fernanda Hansen<sup>a,\*</sup>, Diogo Losch de Oliveira<sup>a</sup>, Francieli Ubirajara Índia Amaral<sup>b</sup>, Fabiana Salvatori Guedes<sup>b</sup>, Tainá July Schneider<sup>b</sup>, Ana Cláudia Tumelero<sup>b</sup>, Gisele Hansel<sup>a</sup>, Kelen Heinrich Schmidt<sup>b</sup>, Ana Cristina V. Varrone Giacomini<sup>b</sup>, Felipe Vasconcelos Torres<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Biochemistry, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>b</sup> Institute of Biological Sciences, University of Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 December 2010  
Received in revised form 9 May 2011  
Accepted 15 May 2011

#### Keywords:

Tryptophan  
Fluoxetine  
Depression  
Forced swimming test  
Anxiety  
Elevated plus-maze

### ABSTRACT

Depression and anxiety play an important role in decreasing quality of life worldwide. Since tryptophan is a serotonin precursor and low levels of serotonin seems to be related to depression, the effect of oral tryptophan has been investigated for possible potentiation of the action of antidepressant drugs. We investigated the effects of chronically administered tryptophan (50 mg/kg/day, p.o.) with or without concomitant fluoxetine (10 mg/kg/day, s.c.) on adult rats regarding depression-related and anxiety-like behaviors. Tryptophan levels in cerebrospinal fluid (CSF) were measured 4 h after a single administration of daily dosages of chronic treatments. We found that tryptophan increased depressive-related behavior, but did not alter anxiety-like behavior. However, fluoxetine decreased depression-related behavior and was anxiogenic. Tryptophan with concomitant fluoxetine did not alter anxiety-like behavior. Moreover, our data suggests that the antidepressant effect of fluoxetine was not enhanced by concomitant administration of tryptophan, which could be associated with increased levels of tryptophan in CSF. Further investigations are needed to elucidate the related mechanisms.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Serotonin (5-HT) has been shown to play a crucial role not only in physiological processes, but in the mood and behavior too [15]. Symptoms of depression, panic, aggression and suicidality have been associated with low levels of 5-HT and suicide behavior secondary to depressive disorder seem to be associated with elevated expression of neuronal tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) as well as changes in brain serotonin turnover [1]. Due to these facts, the study of the psychopathology of mood disorders has focused on serotonergic system as target for new therapies.

The biosynthesis of the monoamine 5-HT starts with the essential amino acid tryptophan, which is metabolized to 5-hydroxytryptophan (5-HTP) by tryptophan hydroxylase (TPH), being the TPH2 the central isoform, specifically expressed in the brain and the TPH1 the peripheral isoform [30] in an initial, rate-limiting step; 5-HTP is then further decarboxylated to 5-HT by aromatic amino acid decarboxylase. Despite the initial and rate-

limiting step of the serotonin synthesis being the hydroxylation by TPH2 in the brain, the serotonin level is a product of both synthesis and degradation.

It has been proved low dietary tryptophan seems to have an anxiogenic and depressant effect on rat behavior [33], while acute depletion in adult rats seems to enhance the emotional responsiveness to stress situations [29]. Oral administration of tryptophan has been shown to increase serotonin synthesis and metabolism in different brain regions in rats [11,14] and improve cognitive functions [14]. In this regard, tryptophan has potential therapeutic effect in an attempt to increase levels of serotonin and its precursors in the brain of subject affected by anxiety or mood disorders.

Fluoxetine, has been applied in the treatment of depression among human with different ages and, more recently, this drug was also recommended for the treatment of anxiety [18]. The antidepressant effect of fluoxetine in rats submitted to the forced swimming test (FST) has ever been established [16,20].

Few data exist about chronic effects of tryptophan and interaction with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), hence we investigate the effects of a 48-days treatment of oral tryptophan with or without concomitant fluoxetine in adult rats. Animal behavior during the FST and the elevated plus-maze (EPM) was analyzed in order to assess whether the administration of tryptophan as a dietary supplement may be useful in enhancing the

*Abbreviations:* CSF, cerebrospinal fluid; EPM, elevated plus-maze; FST, forced swimming test; p.o., per oral; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; 5-HT, serotonin; s.c., subcutaneously; TPH, tryptophan hydroxylase; 5-HTP, 5-hydroxytryptophan; 5HIAA, 5-hydroxyindole-acetic acid.

\* Corresponding author. Tel.: +55 51 33085566; fax: +55 51 33085539.

E-mail address: [fernandahansen@hotmail.com](mailto:fernandahansen@hotmail.com) (F. Hansen).

fluoxetine effects regarding depression-related and/or anxiety-like behaviors.

Sixty-seven male Wistar rats (60 days old, weighting 230–280 g), which were obtained from our own breeding colony (University of Passo Fundo), were used. Animals were kept in temperature-regulated room ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ), on a 12 h light/ 12 h dark cycle, four per cage, with food and water *ad libitum* and air relative humidity was kept at  $55 \pm 5\%$ . Our institutional protocols for experiments with animals (“Guidelines for Animal Care”), designed to avoid suffering and limit the number of animals used, were followed throughout. The methodology of this study was in strict accordance with the ethical principles in animal experiments of the Brazilian College of Animal Experimentation and with the National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals.

**Animals used to behavioral tests:** Thirty-three male Wistar rats were treated once a day with saline (NaCl 0.9%, 5 mL/kg p.o.) or L-tryptophan (50 mg/kg, 5 mL/kg p.o., Sigma, USA) [14] with concomitant administration of saline (NaCl 0.9%, 1 mL/kg s.c.) or fluoxetine (10 mg/kg, 1 mL/kg s.c., Sigma, USA) [16] for 48 days, performing the following groups: control group – saline (s.c. and p.o.); L-tryptophan group – saline s.c. and L-tryptophan p.o.; fluoxetine group – saline p.o. and fluoxetine s.c.; experimental group – L-tryptophan p.o. and fluoxetine s.c. In this study, fluoxetine was used as a negative control for depression-related behavior.

**Animals used to CSF tryptophan measurement:** Thirty-six male Wistar rats were treated with a single administration of daily dosages of chronic treatments described above.

The behavioral tests were performed 4 h after the daily administration of drugs and the animals had a habituation period of 2 h at the local test.

The modified FST [5,6] was conducted at 42 days of treatment. The rats were placed individually in a tank (73 cm diameter, 56 cm height, filled for a depth of 30 cm with water and kept at  $25^\circ\text{C}$ ). The rats were removed after 15 min, dried, and returned to their cage. Twenty-four hours after, the rats were replaced in the swim tank (under the same conditions) for 5 min, and the analysis of time spent in immobility, swimming or climbing behaviors was made, quantified with aid of digital chronometers.

The EPM test was made 4 days after the forced-swimming test. The maze was made of plexiglas, having 2 closed arms (50 cm length, 10 cm width) with transparent walls, and 2 open arms of equal length and width, forming a square cross with a  $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$  center piece. The distance from the floor was of 43 cm. The environment was silent and dimly lit (no light directly focused the apparatus). Animals were placed individually in the center of the maze, in junction between open and closed arms, facing one of the open arms, and observed for 5 min, evaluating the time spent in open, closed arms and center of the maze and open, and closed entries [21].

Animals used for sampling CSF were treated as specified above, with a single administration at the same time of day that chronic treatment was made. Four hours after administration, rats were anesthetized with ketamine (80 mg/kg, Vetbrands, Brazil) and xylazine (10 mg/kg, Coopers Brasil Ltda., Brazil) i.p., placed in a stereotaxic apparatus, and CSF samples (40–60  $\mu\text{L}$  per rat) were drawn by direct puncture of the cisterna magna with an insulin syringe (27 gauge  $\times$  1/2 in. length) [4]. In order to obtain cell-free supernatants, all samples were centrifuged at  $10,000 \times g$  in an eppendorf centrifuge during 5 min and samples stored ( $-70^\circ\text{C}$ ) until tryptophan quantification by high-performance liquid chromatography (HPLC).

HPLC was performed with CSF cell-free supernatant aliquots to quantify tryptophan levels [13]. Briefly, samples were derivatized with o-phthalaldehyde and separation was carried out with a reverse phase column (Supelcosil LC-18, 250 mm  $\times$  4.6 mm,

Supelco) in a Shimadzu Instruments liquid chromatograph (50  $\mu\text{L}$  loop valve injection). The mobile phase flowed at a rate of 1.4 mL/min and column temperature was  $24^\circ\text{C}$ . Buffer composition is A: 0.04 mol/L sodium dihydrogen phosphate monohydrate buffer, pH 5.5, containing 20% of methanol; B: 0.01 mol/L sodium dihydrogen phosphate monohydrate buffer, pH 5.5, containing 80% of methanol. The gradient profile was modified according to the content of buffer B in the mobile phase: 0% at 0.00 min, 25% at 13.75 min, 100% at 15.00–20.00 min, 0% at 20.01–25.00 min. Absorbance was read at 360 nm and 455 nm, excitation and emission respectively, in a Shimadzu fluorescence detector. Samples of 50  $\mu\text{L}$  were used and concentration was expressed in  $\mu\text{M}$ .

Data were expressed as mean  $\pm$  standard error mean (S.E.M.) and analyzed by two-way ANOVA followed by simple main effects test if interaction was positive. Independent samples *T*-test was used for comparing experimental  $\times$  control groups for parameters without significant interaction between treatments. For all analyses,  $p < 0.05$  was considered significant.

Two-way ANOVA was conducted for examining the effect of fluoxetine and tryptophan on parameters of FST and EPM. There was no significant interaction between the treatments in any of the experimental parameters. Independent samples *T*-test did not found difference between experimental and control group for any behavioral parameter, except climbing at FST ( $T = 3.119$ ,  $p = 0.007$ ).

**Immobility:** Isolated effects were found for fluoxetine [ $F(1,29) = 4.942$ ,  $p = 0.034$ ] and tryptophan [ $F(1,29) = 15.723$ ,  $p < 0.001$ ], reducing and increasing the time spent in immobility behavior, respectively (Fig. 1A).

**Swimming:** Isolated effects were found for fluoxetine [ $F(1,29) = 6.113$ ,  $p = 0.02$ ], which increased the time of swimming behavior. In addition, tryptophan showed a tendency to decrease time of swimming [ $F(1,29) = 4.012$ ,  $p = 0.055$ ] (Fig. 1B).

**Climbing:** Tryptophan showed an isolated effect diminishing the time of climbing behavior [ $F(1,29) = 9.185$ ,  $p = 0.005$ ]. Fluoxetine did not have effect at this parameter (Fig. 1C).

**Open arms:** Fluoxetine decreased the time spent in open arms [ $F(1,29) = 20.941$ ,  $p < 0.001$ ]. Tryptophan had no effect for this parameter (Fig. 2A).

**Closed arms:** Fluoxetine increased the time spent in closed arms [ $F(1,29) = 12.754$ ,  $p = 0.001$ ]. Tryptophan showed no effect for this parameter (Fig. 2B).

**Center area:** Fluoxetine increased time spent in the center area [ $F(1,29) = 9.587$ ,  $p = 0.004$ ]. Tryptophan showed no effect for this parameter (Fig. 2C).

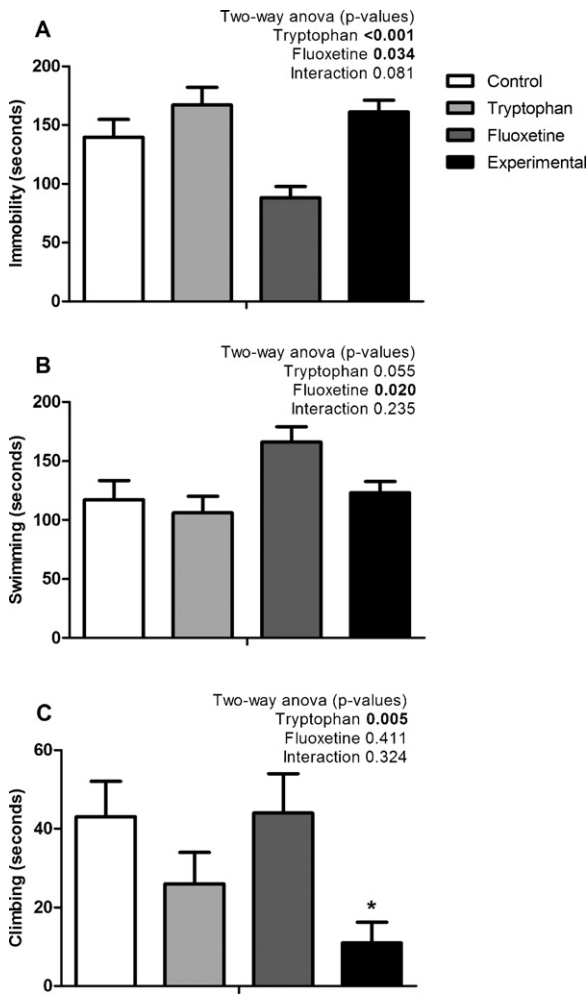
**Ratio of entries (open arms vs. total):** Fluoxetine had an isolated effect which decreased the ratio of entries [ $F(1,29) = 10.722$ ,  $p < 0.01$ ]. Tryptophan did not affect the ratio of entries (Fig. 3).

Two-way ANOVA was conducted for examining the effect of acute (a single dose) tryptophan and fluoxetine administration on CSF tryptophan levels. There was a significant interaction between the effects of these compounds [ $F(1,30) = 4.309$ ,  $p = 0.047$ ] and a significant isolated effect for fluoxetine [ $F(1,30) = 12.614$ ,  $p < 0.001$ ].

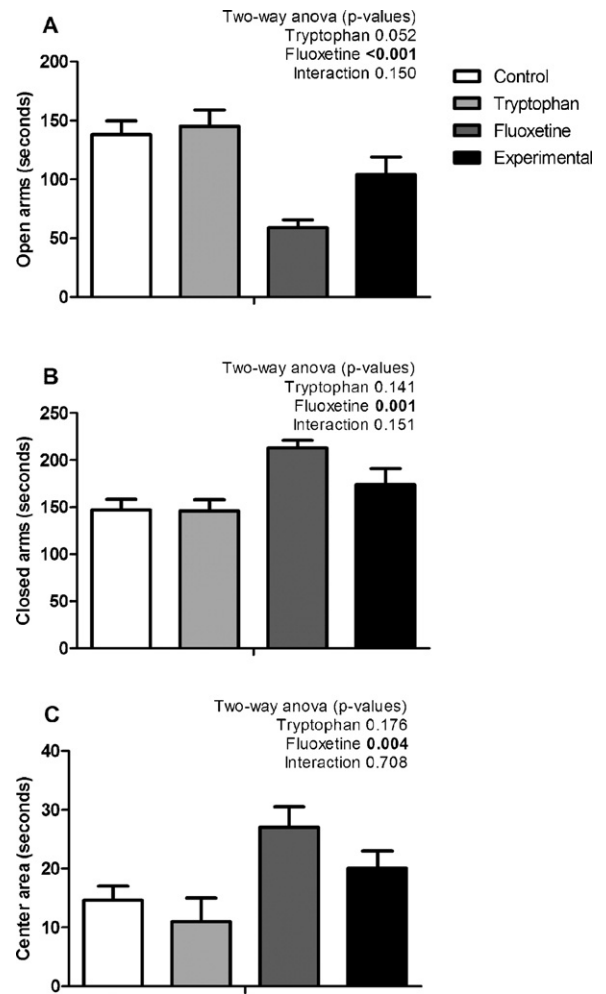
Simple main effects analysis showed that fluoxetine promoted an increase (approximately 20%) in CSF tryptophan levels after 4 h of subcutaneous fluoxetine administration with concomitant tryptophan [ $F(1,30) = 14.844$ ,  $p < 0.01$ ] but not with saline administrated orally [ $F(1,30) = 1.167$ ,  $p > 0.05$ ] (Fig. 4).

We investigated the hypothesis of potentiation of the effect of fluoxetine by tryptophan on depression-related and anxiety-like behavior. It was hypothesized that administration of tryptophan would affect mood and behavior due to an effect over serotonergic system – resulting from a possible increase in brain 5-HT levels.

According to our data, oral tryptophan administration increased depression-related behavior assessed by the FST, showing increased immobility time, decreased climbing and showing a ten-



**Fig. 1.** Effect of chronic oral tryptophan administration and/or fluoxetine (s.c.) on immobility (A), swimming (B), and climbing (C) in the FST. The data are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. ( $n=8$  per group, except the experimental group  $n=9$ ). Results of two-way ANOVA (fluoxetine  $\times$  tryptophan) are given within the graphs. Significant ( $p < 0.05$ ) factors are in bold. \* $p=0.007$  (independent samples  $T$ -test comparing control  $\times$  experimental group).



**Fig. 2.** Effect of chronic oral tryptophan administration and/or fluoxetine (s.c.) on the time seconds spent in open arms (A), closed arms (B), and center area (C) of the EPM. The data are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. ( $n=8$  per group, except the experimental group  $n=9$ ). Results of two-way ANOVA (fluoxetine  $\times$  tryptophan) are given within the graphs. Significant ( $p < 0.05$ ) factors are in bold.

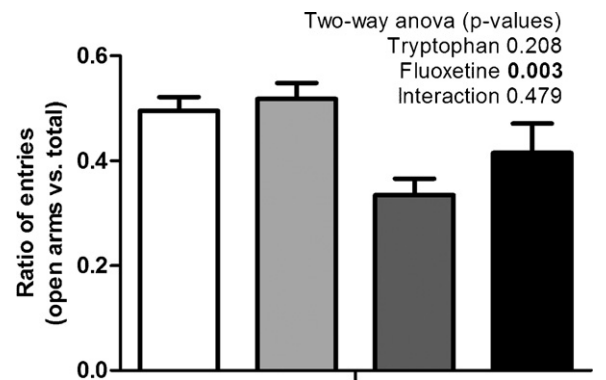
dency to decrease swimming behavior. Fluoxetine alone decreased depression-related behavior, since it decreased the immobility behavior and increased the swimming time (Fig. 1). In the EPM, tryptophan did not alter the anxiety-like behavior, while that fluoxetine demonstrated an anxiogenic effect (Figs. 2 and 3).

Our data suggests that the concomitant administration of tryptophan and fluoxetine does not improve the effect of fluoxetine decreasing depressive-related behavior. There was a trend of interaction between tryptophan and fluoxetine in immobility behavior (Fig. 1A), which might suggest some loss of fluoxetine effect and could be associated with increased levels of tryptophan in CSF (Fig. 4). We also observed that concomitant administration did not alter anxiety-like behaviors (Figs. 2 and 3).

The results found with fluoxetine decreasing depression-related behavior and its anxiogenic effect, are in accordance with previously studies, even with different routes of administration [20,26,31]. It has been proposed that existence of some controversial effects of fluoxetine on anxiety-like behavior are due to different posologies [7,9]. However, studies regarding acute fluoxetine administration with different routes and doses (between 10 and 30 mg/kg) found, in the majority of cases, an increase in extracellular brain 5-HT levels [2] and it has been shown that subcutaneous administration of fluoxetine increases extracellular

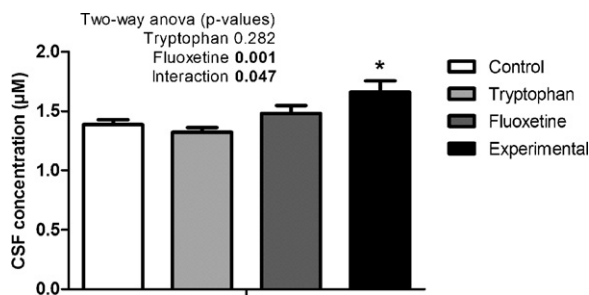
levels of 5-HT in brain similarly to intraperitoneal administration [8,22].

It is known that the onset of the therapeutic effects of all SSRIs requires drug administration for several weeks or even months [19]



**Fig. 3.** Effect of chronic oral tryptophan administration and/or fluoxetine (s.c.) on the number of entries in EPM. Data are shown as ratio of entries (open arms vs. total). The data are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. ( $n=8$  per group, except for the experimental group  $n=9$ ). Results of two-way ANOVA (fluoxetine  $\times$  tryptophan) are given within the graphs. Significant ( $p < 0.05$ ) factors are in bold.





**Fig. 4.** Effect of single tryptophan administration (p.o.) and/or fluoxetine (s.c.) on CSF levels of tryptophan 4 h after drugs administration. The data are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. ( $n=9$  per group, except for the tryptophan group  $n=7$ ). Results of two-way ANOVA (fluoxetine  $\times$  tryptophan) are given within the graphs. Significant ( $p < 0.05$ ) factors are in bold. \*Simple main effects test showed CSF tryptophan levels have increased for fluoxetine administration with concomitant tryptophan ( $p < 0.01$ ) but not with saline administrated orally.

although many studies investigate the effects of fluoxetine treatment and its mechanism of action under acute treatments [8,12,22].

Controversial data have emerged demonstrating an inability of tryptophan intervention in slowing depression in humans [24]. Studies with animal model demonstrated that the combination of tryptophan with fluoxetine, zimelidine, clomipramine, and amitriptyline has only occasionally achieved any potentiation or acceleration of the clinical effect [32]. However, pretreatment with tryptophan conferred citalopram response in the FST in two otherwise citalopram-insensitive mouse strains [3] and 5-HTP administration after fluoxetine treatment increased 5-HT levels [8].

Studies with tryptophan restriction showed increased in immobility behavior of rats under FST. This depressive behavior could be related to decrease of serotonergic activity [16,33]. However, our data suggests that oral tryptophan seems not to have effect in a context without dietary restrictions or depletion of 5-HT in the brain.

In experimental group, the increased availability of tryptophan to the brain would not be necessary due to the action of fluoxetine. Moreover, it is known that excessive tryptophan may lead to deleterious effects on brain, such as convulsions and apoptosis [27] and oral administration of tryptophan produces a consequent increase in tryptophan in plasma and blood [10,11], thus this amino acid may be directed to other metabolic pathways [23]. About 1% of dietary tryptophan is converted to 5-HT [23] and oral administration of tryptophan in humans causes an increase of 5-HT and 5-hydroxyindole-acetic acid (5HIAA), especially when there is depletion of 5-HT [10].

Evidence show that the FST generated decreased in integrated optical density of TPH-positive regions [31] and this effect could explain the lower level of brain tryptophan. Although, we found increase levels of tryptophan in CSF with acute and concomitant administration of fluoxetine and tryptophan, which may indicate an acute and transient effect of these two treatments. This neurochemical effect in CSF tryptophan concentrations was not found in tryptophan and fluoxetine administration singly (Fig. 4). Previous studies reported a significant increase in the brain 5-HT synthesis [17,28] and increased expression of the enzyme THP2 [25] after acute administration of this SSRI.

These findings suggest that a chronic treatment, using tryptophan as a nutritional supplement, as well as the performance of behavioral tests, may alter the expression or activity of the enzyme 5-HTP, an essential step for the synthesis of 5-HT. It was not possible to verify a beneficial effect tryptophan alone or even of concomitant administration of fluoxetine and tryptophan in our study.

The possibility that other mechanisms may be operating simultaneously for the effect shown in the experimental group, as a larger

increase in 5-HT enzymatic degradation by monoamine oxidase cannot be ruled out. In this context, further studies are needed for elucidate the mechanisms by which oral tryptophan in combination or not with fluoxetine induced such effects.

### Role of the funding source

University of Passo Fundo provided financial assistance for the development of this work. This funding source had no involvement in study design, in the collection, analysis and interpretation of data or in the writing of the report and in the decision to submit the article for publication.

### Acknowledgement

Thanks to Dr. Marcos Luiz Santos Perry, at UFRGS, by the aid in the development of the project.

### References

- [1] D.A. Barton, M.D. Esler, T. Dawood, E.A. Lambert, D. Haikerwal, C. Brenchley, F. Socratous, J. Hastings, L. Guo, G. Wiesner, D.M. Kaye, R. Bayles, M.P. Schlaich, G.W. Lambert, Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy, *Arch. Gen. Psychiat.* 65 (2008) 38–46.
- [2] C.E. Beyer, T.I. Cremers, Do selective serotonin reuptake inhibitors acutely increase frontal cortex levels of serotonin? *Eur. J. Pharmacol.* 580 (2008) 350–354.
- [3] L. Cervio, A. Canetta, E. Calcagno, S. Burbassi, G. Sacchetti, S. Caccia, C. Fracasso, D. Albani, G. Forloni, R.W. Invernizzi, Genotype-dependent activity of tryptophan hydroxylase-2 determines the response to citalopram in a mouse model of depression, *J. Neurosci.* 25 (2005) 8165–8172.
- [4] L.V. Cruz Portela, J.P. Oses, A.L. Silveira, A.P. Schmidt, D.R. Lara, A.M. Oliveira Battastini, G. Ramirez, L. Vinade, J.J. Freitas Sarkis, D.O. Souza, Guanine and adenine nucleotidase activities in rat cerebrospinal fluid, *Brain Res.* 950 (2002) 74–78.
- [5] J.F. Cryan, I. Lucki, Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine(2C) receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295 (2000) 1120–1126.
- [6] M.J. Detke, M. Rickels, I. Lucki, Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants, *Psychopharmacology (Berl)* 121 (1995) 66–72.
- [7] D. Drapier, D. Bentue-Ferrer, B. Laviolle, B. Millet, H. Allain, M. Bourin, J.M. Reymann, Effects of acute fluoxetine, paroxetine and desipramine on rats tested on the elevated plus-maze, *Behav. Brain Res.* 176 (2007) 202–209.
- [8] L.J. Dreshfield-Ahmad, D.C. Thompson, J.M. Schaus, D.T. Wong, Enhancement in extracellular serotonin levels by 5-hydroxytryptophan loading after administration of WAY 100635 and fluoxetine, *Life Sci.* 66 (2000) 2035–2041.
- [9] S.C. Dulawa, K.A. Holick, B. Gundersen, R. Hen, Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression, *Neuropsychopharmacology* 29 (2004) 1321–1330.
- [10] D. Eccleston, G.W. Ashcroft, T.B. Crawford, Effect of tryptophan administration on 5HIAA in cerebrospinal fluid in man, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 33 (1970) 269–272.
- [11] S. Haider, S. Khaliq, S.P. Ahmed, D.J. Haleem, Long-term tryptophan administration enhances cognitive performance and increases 5HT metabolism in the hippocampus of female rats, *Amino Acids* 31 (2006) 421–425.
- [12] J.P. Jacobsen, E.O. Nielsen, R. Hummel, J.P. Redrobe, N. Mirza, P. Weikop, Insensitivity of NMRI mice to selective serotonin reuptake inhibitors in the tail suspension test can be reversed by co-treatment with 5-hydroxytryptophan, *Psychopharmacology (Berl)* 199 (2008) 137–150.
- [13] M.H. Joseph, C.A. Marsden, HPLC of small peptides, in: O.I. Press (Ed.), *Amino Acids and Small Peptides*, 1986, pp. 13–27.
- [14] S. Khaliq, S. Haider, S.P. Ahmed, T. Perveen, D.J. Haleem, Relationship of brain tryptophan and serotonin in improving cognitive performance in rats, *Pak. J. Pharm. Sci.* 19 (2006) 11–15.
- [15] I. Lucki, The spectrum of behaviors influenced by serotonin, *Biol. Psychiatry* 44 (1998) 151–162.
- [16] C. Mendes-da-Silva, S.L. de Souza, J.M. Barreto-Medeiros, S.R. de Freitas-Silva, D.E. Antunes, A.D. Cunha, V.R. Ribas, M.F. de Franca, M.I. Nogueira, R. Manhaes-de-Castro, Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behavior induced by forced swim in adult rats, *Arq. Neuropsiquiatr.* 60 (2002) 928–931.
- [17] D. Muck-Seler, A. Jevric-Causevic, M. Diksic, Influence of fluoxetine on regional serotonin synthesis in the rat brain, *J. Neurochem.* 67 (1996) 2434–2442.
- [18] L.T. Nash, S. Hack, The pharmacological treatment of anxiety disorders in children and adolescents, *Expert Opin. Pharmacother.* 3 (2002) 555–571.
- [19] A.A. Nierenberg, A.H. Farabaugh, J.E. Alpert, J. Gordon, J.J. Worthington, J.F. Rosenbaum, M. Fava, Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment, *Am. J. Psychiatry* 157 (2000) 1423–1428.



- [20] M.E. Page, M.J. Detke, A. Dalvi, L.G. Kirby, I. Lucki, Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test, *Psychopharmacology (Berl)* 147 (1999) 162–167.
- [21] S. Pellow, S.E. File, Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24 (1986) 525–529.
- [22] Y. Qu, L. Aluisio, B. Lord, J. Boggs, K. Hoey, C. Mazur, T. Lovenberg, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of norfluoxetine in rats: increasing extracellular serotonin level in the frontal cortex, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 92 (2009) 469–473.
- [23] S. Russo, I.P. Kema, M.R. Fokkema, J.C. Boon, P.H. Willemse, E.G. de Vries, J.A. den Boer, J. Korf, Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states, *Psychosom. Med.* 65 (2003) 665–671.
- [24] K. Shaw, J. Turner, C. Del Mar, Are tryptophan and 5-hydroxytryptophan effective treatments for depression? A meta-analysis, *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 36 (2002) 488–491.
- [25] G.T. Shishkina, T.S. Kalinina, N.N. Dygalo, Up-regulation of tryptophan hydroxylase-2 mRNA in the rat brain by chronic fluoxetine treatment correlates with its antidepressant effect, *Neuroscience* 150 (2007) 404–412.
- [26] D.A. Slatery, S. Desrayaud, J.F. Cryan, GABAB receptor antagonist-mediated antidepressant-like behavior is serotonin-dependent, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312 (2005) 290–296.
- [27] T.W. Stone, Inhibitors of the kynurenine pathway, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 179–186.
- [28] K. Tsuiji, Y.L. Yamamoto, M. Diksic, Effect of acute fluoxetine treatment on the brain serotonin synthesis as measured by the alpha-methyl-L-tryptophan autoradiographic method, *J. Neurochem.* 65 (1995) 250–256.
- [29] S. Uchida, A. Kitamoto, H. Umeeda, N. Nakagawa, S. Masushige, S. Kida, Chronic reduction in dietary tryptophan leads to changes in the emotional response to stress in mice, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 51 (2005) 175–181.
- [30] D.J. Walther, M. Bader, A unique central tryptophan hydroxylase isoform, *Biochem. Pharmacol.* 66 (2003) 1673–1680.
- [31] F.Z. Yang, Y. Wu, W.G. Zhang, Y.Y. Cai, S.X. Shi, Estradiol or fluoxetine alters depressive behavior and tryptophan hydroxylase in rat raphe, *Neuroreport* 21 (2010) 309–312.
- [32] S.N. Young, Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review, *J. Psychiatry Neurosci.* 16 (1991) 241–246.
- [33] L. Zhang, L. Guadarrama, A.A. Corona-Morales, A. Vega-Gonzalez, L. Rocha, A. Escobar, Rats subjected to extended L-tryptophan restriction during early postnatal stage exhibit anxious-depressive features and structural changes, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65 (2006) 562–570.